

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 54.057:547.461.4:547.293

АЦИЛГІДРАЗИДИ 2-МЕТИЛНІТРОСУКЦИНАНІЛОВИХ ТА ГІДРАЗИДИ β -(2-БЕНЗІМІДАЗОЛІЛ) ПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТ, ЇХ СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

С.Г.Ісаєв, Н.Л.Березнякова, О.О.Павлій

Національний фармацевтичний університет

Здійснено синтез ацилгідрозидів 2-метилнітросукцинанілових та гідрозидів β -(2-бензімідазоліл) пропіонової кислоти. Будову та чистоту нових речовин підтверджено зустрічним синтезом, даними елементного, ІЧ-спектрального та хроматографічного аналізу. Первинний фармакологічний скринінг показав, що синтезовані речовини проявляють протизапальну, бактеріостатичну та антигіпоксичну активність. За класифікацією К.К.Сидорова речовини при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних або практично нетоксичних речовин.

Однією з основних задач фармацевтичної науки є створення нових малотоксичних та ефективних лікарських субстанцій. Згідно з експериментальними даними [1, 3, 4, 10-12] похідні бурштинової та пропіонової кислот проявляють широкий спектр фармакологічної дії при досить низькій токсичності. Через це синтез не описаних у літературі ацилгідрозидів 2-метилнітросукцинанілових та гідрозидів β -(2-бензімідазоліл) пропіонової кислот (рис. 1, 2), на наш погляд, перспективних у фармакологічному відношенні, становить безперечний науковий та практичний інтерес.

Методи дослідження

Сполуки, що досліджувалися, синтезовані на кафедрах медичної та органічної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків). Синтез ацилгідрозидів 2-метилнітросукцинанілових кислот (I-VIII) здійснено взаємодією відповід-

них N-ілідів з гідрозидами заміщених 2-хлорбензойної кислоти в середовищі ДМФА при температурі 50°C на протязі 40 годин. Вихід кінцевих продуктів складав 84-88% (спосіб А). Також нами був використаний зустрічний синтез для одержання сполук (I-VIII) взаємодією гідрозидів відповідних 2-метилнітросукцинанілових кислот з хлорангідрідами заміщених 2-хлорбензойної кислоти (спосіб Б, вихід — 75-81%, рис. 1).

Гідрозиди β -(2-бензімідазоліл) пропіонової кислоти (рис. 2, сполуки IX-XIII) синтезовані за методом [7].

Будову синтезованих речовин (I-XIII) підтверджено даними елементного аналізу (автоматичний аналізатор М-185 фірми "Hewlett Packard"), ІЧ-спектроскопії (спектрофотометр "Specord-80"), методом хроматографії у тонкому шару сорбенту на пластинках "Silufol UV-254". Дані елементного аналізу (N,C) відповідають розрахованим.

Гостру токсичність синтезованих речовин вивчали при внутрішньошлунковому введенні білим мишам [5].

Антимікробну активність сполук (I-XIII) вивчали *in vitro* за методикою двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі [9].

Для виявлення протизапальної дії синтезованих речовин досліджували їх здатність пригнічувати розвиток набряку при гострому запаленні, викликаному субплантарним введенням 1% розчину карагеніну [2, 8] в лапку миші (сполуки I-VIII) або щура (сполуки IX-XIII). Ацилгідрозиди



I-VIII

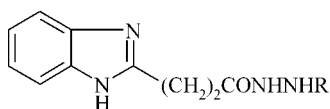
- | | |
|---|---|
| I - R = 5 -NO ₂ ; R' = 2' -Cl, 6' -NO ₂ ; | V - R = 5 -NO ₂ ; R' = 2', 3' -Cl ₂ ; |
| II - R = 6 -NO ₂ ; R' = 2' -Cl, 6' -NO ₂ ; | VI - R = 6 -NO ₂ ; R' = 2', 3' -Cl ₂ ; |
| III - R = 5 -NO ₂ ; R' = 2', 3', 5' -Cl ₃ ; | VII - R = 5 -NO ₂ ; R' = 2' -Cl, 3' -NO ₂ ; 5' -Br; |
| IV - R = 6 -NO ₂ ; R' = 2', 3', 5' -Cl ₃ ; | VIII - R = 6 -NO ₂ ; R' = 2' -Cl, 3 -NO ₂ ; 5' -Br |

Рис. 1. Ацилгідрозиди 2-метилнітросукцинанілових кислот (I-VIII).

Таблиця

Фармакологічна активність і гостра токсичність ацилгідразидів 2-метилнітросукцинанілових та гідразидів β -(2-бензімідазоліл) пропіонової кислот

Сполука	Протизапальна, % у дозі 25 мг/кг	Антигіпоксична, % у дозі, еквімолярній DE ₅₀ ГОМК	DL ₅₀ , мг/кг (в/шлунково)	Бактеріостатична, МПК (мкг/мл)			
				Золотистий стафілокок	Сінна паличка	Кишкова паличка	Синьогнійна паличка
Ацилгідразиди 2-метилнітросукцинанілових кислот							
I	16,3	—	—	125	125	125	250
II	0	—	—	125	250	125	250
III	33,18	—	>2500	31,2	125	31,2	250
IV	36,4	—	>2500	31,2	125	31,2	250
V	0	—	>3000	62,5	125	62,5	125
VI	0	—	>3500	62,5	125	62,5	125
VII	30,6	—	>2500	62,5	250	31,2	250
VIII	32,4	—	>2500	62,5	250	62,5	125
Гідразиди β-(2-бензімідазоліл) пропіонової кислоти							
IX	23,1	—	—	125	62,5	62,5	62,5
X	19,2	—	—	125	62,5	62,5	62,5
XI	16,2	—	—	250	62,5	125	62,5
XII	35,2	43,4	8000	250	62,5	125	62,5
XIII	11,9	45,2	-	250	62,5	125	62,5
Вольтарен	37,5	—	360	—	—	—	—
Наклофен	53,2	—	356	—	—	—	—
ГОМК	—	85,6	3700	—	—	—	—
Фталазол	—	—	—	7,8	7,8	250	—
Етакридину лактат	—	—	21	31,2	31,2	31,2	62,5

Рис. 2. Гідразиди β -(2-бензімідазоліл) пропіонової кислоти (IX-XIII).

2-метилнітросукцинанілових кислот (IX-XIII) вводили перорально у дозі 25 мг/кг, а гідразиди β -(2-бензімідазоліл) пропіонової кислоти — у дозі, еквімолярній DE₅₀ наклофену.

Антигіпоксичну активність сполук (IX-XIII) оцінювали за здатністю виживання мишей в умовах гострої гіпоксії у дозах, еквімолярних DE₅₀ оксидутирату натрію [5, 14].

Результати та їх обговорення

Результати мікробіологічного скринінгу (табл.) показали, що ацилгідразиди 2-метилнітросукцинанілових та гідразидів β -(2-бензімідазоліл) пропіонової кислот (I-XIII) проявляють бактеріостатичну активність відносно грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів у концентрації 31,2-250 мкг/мл. Аналіз даних проведених досліджень дозволяє зробити висновок, що ацилгідразиди 2-ме-

тилнітросукцинанілових кислот (сполуки III-VIII) більш вибірково інгібують ріст кишкової палички золотистого стафілокока (МПК 31,2-62,5 мкг/мл). Гідразиди β -(2-бензімідазоліл) пропіонової кислоти (IX-XIII) проявляють антимікробний ефект відносно синьогнійної палички на рівні етакридину лактату, що співвідноситься з даними літератури [13, 15].

Серед синтезованих речовин (I-XIII) найбільшу протизапальну активність проявляють сполуки (III, IV, VII, VIII та XII), їх дія знаходиться на рівні мефенамової кислоти, але вони є менш токсичними (DL₅₀ мефенамової кислоти = 628 мг/кг, вольтарену = 360 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні) [11].

Встановлено, що β -діетиламінопропілгідразид (XIII)-(2-бензімідазоліл) пропіонової кислоти проявляє антигіпоксичну дію в межах 43,2-45,2% (табл.). Отримані нами результати наближаються до активності препарату порівняння — натрію оксидутирату [14].

За класифікацією К.К.Сидорова [6] ацилгідразиди 2-метилнітросукцинанілових та гідразидів β -(2-бензімідазоліл) пропіонової кислот належать

до малотоксичних та практично нетоксичних речовин.

ВИСНОВКИ

1. З метою пошуку біологічно активних сполук розроблені препаративні методики ацилгідразидів 2-метилнітросукцинанилових та гідразидів β -(2-бензімідазоліл) пропіонової кислот; їх будову та чис-

тоту підтверджено зустрічним синтезом, результатами елементного та хроматографічного аналізу.

2. За результатами фармакологічного скринінгу виявлені сполуки на протизапальну, антигіпоксичну та бактеріостатичну активність, які можуть бути використані для цілеспрямованого пошуку речовин з аналогічними видами дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березнякова Н.Л. Поиск и фармакологическое изучение производных пропионовой кислоты, проявляющих противоревматическое действие: Автореф. Дис. ... канд. фармац. наук. — Купавна, 2002. — 24 с.
2. Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Клебанов Б.М. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби: В кн. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Исаев С.Г., Еремина З.Г., Павлий О.А., Шевелева Н.Е. // Лекарства — человеку. — 2001. — Vol. 14, №1. — С. 135-141.
4. Исаев С.Г., Еремина З.Г., Павлий О.А., Деримедведь Л.В. Синтез и биологическая активность 2-метилсукцинаниловых кислот // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — Запоріжжя. — 2001. — Вип. 7. — С. 45-51.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — 143 с.
6. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-51.
7. Страшный В.В. Синтез, реакционная способность и биологическая активность производных β -(2-бензімідазоліл) пропионовой кислоты: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1988. — 122 с.
8. Di Rosa M., Giroud J.P., Willoughby D.A. // J. Pathol. — 1971. — Vol. 104, №15. — P. 29.
9. Edwards V.M. // Infect. Immune. — 1997. — Vol. 65, №26. — P. 2346-2352.
10. Fields H.L., Malonne H., Hanuis L., Fontaine I. // Pharm. and Pharmacol. Commun. — 1998. — Vol. 4, №5. — P. 241-243.
11. Hawker G.J. // Rheumatol. — 1997. — Vol. 24, №2. — P. 243-245.
12. Kolackowska E. // Cell Biology. — 2002. — №29. — P. 533-554.
13. Nachla L.S., Sanders R. // Burns. — 1991. — Vol. 17, №4. — P. 309-312.
14. Vapaatalo H. // Med. Biol. — 1986. — Vol. 64, №1. — С. 1-7.
15. Verma A. // Natl. Med. J. India. — 1997. — Vol. 10, №5. — P. 255.

УДК 54.057:547.461.4:547.293

АЦИЛГИДРАЗИДЫ 2-МЕТИЛНИТРОСУКЦИНАНИЛОВЫХ И ГИДРАЗИДЫ β -(2-БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ) ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ИХ СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

С.Г.Исаев, Н.Л.Березнякова, О.А.Павлий

Осуществлен синтез ацилгидразидов 2-метилнітросукцинаниловых и гидразидов β -(2-бензімідазоліл) пропионовой кислот. Строение и чистота новых веществ подтверждены встречным синтезом, данными элементного, ИК-спектрального и хроматографического анализа. Первичный фармакологический скрининг показал, что синтезированные вещества проявляют противовоспалительную, бактериостатическую и антигипоксическую активность. По классификации К.К.Сидорова вещества при внутрижелудочном введении относятся к классу малотоксичных или практически нетоксичных соединений.

UDC 54.057:547.461.4:547.293

ACYLHYDRAZIDES OF 2-METHYLNITROSUCCINANYLIC AND HYDRAZIDES OF β -(2-BENZIMIDAZOLYL)PROPIONIC ACIDS, THEIR SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

S.G.Isaev, N.L.Bereznyakova, O.A.Pavliy

The synthesis of acylhydrazides of 2-methylnitrosuccinanylic and hydrazides of β -(2-benzimidazolyl)propionic acids has been carried out. The structure and purity of new substances have been confirmed by the cross-action synthesis, the data of elementary analysis, IR-spectroscopy and chromatography. The pharmacological screening has shown that the substances synthesized reveal anti-inflammatory, bacteriostatic and anti-hypoxic activity. According to K.K.Sidorov classification the substances by intragastric injection belong to the group of low toxic and practically non-toxic compounds.